

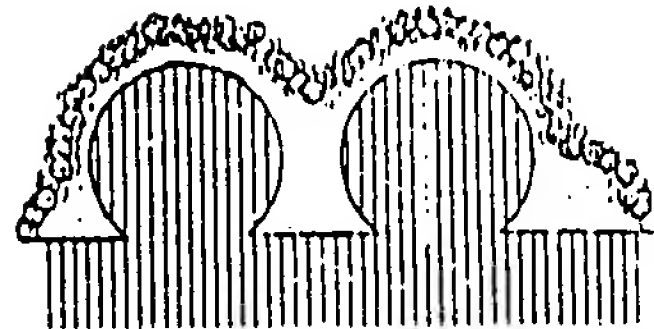


WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

PCT

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/00071
A61F 2/30, A61L 27/00	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	3. Juli 1986 (03.07.86)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP85/00711	
(22) Internationales Anmeldedatum:	16. Dezember 1985 (16.12.85)	Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(31) Prioritätsaktenzeichen:	P 34 45 711.9	
(32) Prioritätsdatum:	14. Dezember 1984 (14.12.84)	
(33) Prioritätsland:	DE	
(71X72) Anmelder und Erfinder: DRAENERT, Klaus [DE/ DE]; Gabriel-Maxstr. 3, D-8000 München 90 (DE).		
(74) Anwalt: VOSSIUS VOSSIUS TAUCHNER HEUNE- MANN RAUH; Siebenstr. 4, P.O. Box 86 07 67, D- 8000 München 86 (DE).		
(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (eu- ropäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (eu- ropäisches Patent), FR (europäisches Patent), GR (eu- ropäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.		
(54) Title: BONE REPLACEMENT MATERIAL AND UTILIZATION THEREOF		
(54) Bezeichnung: KNOCHENERSATZWERKSTOFF UND SEINE VERWENDUNG		
(57) Abstract		
<p>A bone replacement material comprises a tridimensional supporting structure comprised of elementary bodies which are interconnected and which define intermediate spaces, a coating mass comprised of filling bodies based on calcium compounds, as well as a binder (matrix). The binder and the filling bodies are resorbable, the filling bodies consisting of extremely porous spherical particles having a diameter comprised between 15 and 50 µm and a porous volume comprised between 50 and 80% to which fibre material may be partially mixed. The bone replacement material is appropriate to produce coating layers of prosthesis which become anchoring parts for said prosthesis. It may also be used to fabricate a complete implant.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierte Zwischenräume umschliessenden Elementarkörpern und einer Beschichtungsmasse aus Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen sowie einem Bindemittel (Matrix). Das Bindemittel und die Füllkörper sind resorbierbar und die Füllkörper bestehen aus hochporösen Kugelpartikeln mit einem Durchmesser von 15 bis 50 µm und einem Porenvolumen von 50 bis 80 %, dem zum Teil Fasermaterial beigelegt sein kann. Der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung eignet sich zur Herstellung von Überzügen für Prothesen, wobei er für diese zu einem Verankerungsteil wird. Er kann auch selbst als Voll-Implantat verwendet werden.</p>		



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbogen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichten.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Marokko
BB	Barbados	GB	Verinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BC	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BR	Brasilien	JP	Japan	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SU	Sowjet Union
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TG	Togo
DK	Dänemark	MC	Monaco	US	Verenigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MG	Madagaskar		

"Knochenersatzwerkstoff und seine Verwendung"

Die Erfindung betrifft einen Knochenersatzwerkstoff und seine Verwendung.

Es wurde seit jeher versucht, Knochendefekte nach Knochenverletzungen oder chirurgischen Ausräumungen wieder aufzufüllen, da es eine Erfahrungstatsache darstellte, daß Knochen zu seiner Regeneration lange Zeit benötigt und daß erst nach vollständiger Heilung des Knochens die Funktion einer Extremität wiederhergestellt ist. Große Knochendefekte können jedoch kaum noch so verheilen, daß die ursprüngliche Funktion wiedererlangt werden kann, weswegen seit alters her versucht wurde, Knochenersatzwerkstoffe, sei es durch Transplantate oder durch Implantate, zu verwenden.

Leider war die Suche nach den Materialien, die sich hierfür eignen, noch wenig effektiv. Bei Verwendung autologen Materials, d.h. von Knochentransplantaten desselben Patienten, ist man in der Masse beschränkt, da als Knochenspender nur bestimmte Bereiche des Bewegungsapparates zur Verfügung stehen. Homologes Material hatte bislang die Schranken der Immunreaktion, welche bis zum heutigen Tage nicht

bewältigt werden konnten. Aufbereitetes homologes und heterologes Knochenmaterial kann zwar in beschränktem Maße für den Knochenersatz verwandt werden, wird aber, wie experimentell nachgewiesen werden konnte, vom Körper nicht voll akzeptiert und auch nicht vollständig eingebaut.

Man war daher bestrebt, durch weitere Behandlung von tierischen Knochen ein Material zu entwickeln, das in der Lage war, als Knochenersatzwerkstoff Defekthöhlen auszufüllen und diese Defekte von der Masse aus zu überbrücken. Bei all diesen Versuchen ging man davon aus, daß möglichst die Struktur der Knochenwabe erhalten werden sollte.

Alle Verfahren und alle im Handel befindlichen Präparate, mit Ausnahme der heterologen Knochenspäne, den sog. "Cialitspänen" oder auch "Kleier Knochenspänen", bereiten tierischen Knochen oder auch andere Kollagene von Tieren in der Weise auf, daß sie entmineralisiert und durch verschiedene chemische Verfahren ihrer Antigenität beraubt werden. Die so erhaltenen Kollagene werden zwar vom Körper eingebaut und sind auch resorbierbar, eignen sich jedoch weder für die Aufnahme von biomechanischen Kräften, noch dienen sie als stabiles Stützgerüst.

Aus diesem Grunde wurde immer wieder versucht, Werkstoffe zu schaffen, die die Eigenschaften der Knochensubstanz haben, nämlich Stützfunktion zu übernehmen und resorbierbar zu sein. In erster Linie wurden hierfür verschiedene gesinterter Tricalciumphosphate oder Apatite verwandt. Es wurde auch versucht, durch Strukturierung einer Implantatoberfläche das Einheilen von z.B. Gelenkendothesen zu erleichtern. Das Einheilen dieser Prothesen ist vergleichbar mit dem Knocheneinwuchs in Knochenersatzimplantatwerkstoffe, weswegen an die Beschichtung einer Prothese, ihre Struktur und Oberflächenbeschaffenheit, ähnliche Anforderungen gestellt werden. Das Problem des Knocheneinwuchses und der Knochendefektheilung konnte jedoch bislang nicht befriedigend gelöst werden. Werkstoffe zum Knochenersatz auf der Basis strukturierter Kollagene, wie in der DE-OS 28 54 490 vorgeschlagen, zeigen keine ausreichend knochenbildende Wirkung.

Zum einen geben sie die Struktur vor, die der Knochen einnehmen sollte, nämlich Bälkchenstruktur, was lediglich durch äußere und innere Anlagerung verstärkte und verdickte Knochenbälkchen ergibt, aber keine normale Knochenarchitektur zuläßt. Zum anderen haben diese Werkstoffe aufgrund der Demineralisierung keine mechanische Festigkeit mehr, was die fehlende Knocheninduktion erklärt und eine Stützfunktion ausschließt. Gesinterter Werkstoffe dagegen sind kaum innerhalb nützlicher Zeit resorbierbar.

Die Probleme beim Gelenkersatz entsprechen denen des Knochenersatzes mit der Ergänzung durch die Tatsache, daß die Grenzzone einer Prothese noch wesentlich stärker beansprucht wird als das Interface zu einem Knochenersatzwerkstoff. Prothesen, d.h. künstliche Gelenke, werden in der Regel mit einem Stift oder Schaft (Verankerungsteil) im Knochen verankert oder diesem aufgesetzt (vgl. Journal of Bone and Joint Surgery, Bd. 21 (1939), Seite 269 - 292).

Sehr weit verbreitet ist die Methode, z.B. ein Hüftgelenk dadurch zu ersetzen, daß ein metallischer Vollschaft in die Knochenmarkshöhle versenkt und dort mit einem Zweikomponenten-Kunststoff ("Knochenzement") verankert wird (J. Bone Joint Surg., Bd. 42 3 (1960), Seite 28 - 30). Die Verträglichkeit und biomechanische Festigkeit der bekannten Knochenzemente ist jedoch unbefriedigend.

In der Regel wird es bei diesen Vorgängen notwendig, die Oberfläche des Prothesenschaftes zu vergrößern, z.B. durch wellen- oder sägezahnartige Oberflächen-gestaltungen; vgl. DE-PS 837 291. Aus der DE-OS 2 127 343 ist eine poröse Metallbeschichtung bekannt,

die mit dem Basiskörper desselben Metalles fest verbunden ist, und die die Oberfläche vergrößern und den Knocheneinwuchs ermöglichen soll. Bei den bekannten Gaschichtungen erfolgt ein Einwuchs des Knochens nur unter bestimmten Bedingungen. Es gelingt nicht, reproduzierbare, auf alle Patienten übertragbare Ergebnisse mit derartigen Prothesenoberflächen zu erreichen. Für die Sicherung des knochernen Einwuchses und die prognostisch erfaßbare Verankerung sind somit noch andere Faktoren verantwortlich.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß es im wesentlichen zwei Faktoren gibt, die zum einen den gewünschten Knocheneinwuchs induzieren und zum anderen die Morphologie einer tragenden oder nicht tragenden Knochenstruktur und die damit zusammenhängende Möglichkeit, auftretende Belastungen störungsfrei aufzunehmen, bestimmen können. Es ist dies einerseits die Morphologie der Oberflächenstruktur im Verankerungsteil und andererseits die chemische Zusammensetzung (Chemismus) seiner Oberfläche.

Bei Prüfung der Frage, inwieweit die einzelne knochenbildende Zelle, der Osteoblast, bzw. der Zellverband, das Osteoblastenlayer, durch verschiedene morphologische oder chemisch sich unterscheidende Strukturen oder Stoffe zur Knochenbildung bzw. zum Aufbau bestimmter Knochenbälkchen induziert werden können, hat es sich gezeigt, daß bezüglich der knochenbildenden Zelle eine bestimmte morphologische Struktur im Verankerungsteil die Knochenbildung stark induziert, während es im Hinblick auf den Zellverband eine andere bestimmte morphologische Struktur ist, die zur verstärkten Bildung eines tragenden Knochenbälkchens führt. Andererseits muß man die im Hinblick auf die zur Erzielung optimaler statischer Ergebnisse notwendigen bestimmten Ausgestaltungen (Topographie) der Implantatverankerung bei der Gesamtkonstruktion berücksichtigen, wobei man die gesamte Beanspruchung und den Bewegungsablauf eines Gelenkes im Hinblick auf ein Prothesendesign, das für die Krafteinleitung entscheidend ist, ebenfalls zu berücksichtigen hat.

Ausgehend von den vorstehenden,

der Erfindung zugrundeliegenden Befunden und Erkenntnissen

über die Knocheninduktion und Morphologie als Kriterien

der Formgebung lassen sich vier Dimensionen für die

Strukturierung des Knochenersatzwerkstoffes definieren, die

nachstehend als Struktur I. - IV. Ordnung bezeichnet werden. Die

Struktur I. Ordnung entspricht nach dieser Definition dem äußeren

Implantatdesign, z.B. auch der Ausgestaltung des Verankerungsteils

einer Prothese. Die Struktur II. Ordnung stellt bereits eine Ge-

staltung der Oberfläche (Topographie) dar. Beispielsweise werden

mit Struktur II. Ordnung besondere Oberflächengestaltungen, wie

eine wellenartige Oberflächengestaltung oder sägezahnartige oder

treppenartige Gestaltung des Prothesenschaftes bezeichnet. Diese

Oberflächenstrukturierungen gemäß einer Struktur II sollen den Vor-

gang der mechanischen Verankerung unterstützen und die Verankerungs-

oberfläche im Hinblick auf ihre Beanspruchung differenzieren. Die

Struktur III. Ordnung stellt nach der vorliegenden Definition be-

reits die Mikrostruktur der Oberflächen dar. Sie umfaßt beispiels-

weise Oberflächenausgestaltungen, z.B. kleine Kugeln bis in den

mm-Bereich.

Schließlich wird als Struktur IV. Ordnung die Ultrastruktur mit

einer Größenordnung von etwa 20 µm bezeichnet.

Aus der DE-OS 27 30 004 ist ein Verankerungsteil für Knochen-

endoprothesen, insbesondere Prothesenzapfen bekannt, dessen Ober-

fläche eine Vielzahl von einstückig mit einem Basiskörper verbundenen, voneinander durch Zwischenräume getrennten Vorsprüngen aufweist, der dadurch gekennzeichnet ist, daß der zwei benachbarte Vorsprünge trennende Zwischenraum mindestens eine Engstelle aufweist, die sich in einem Niveau zwischen der Oberfläche und den höchsten Punkten der Vorsprünge befindet.

Dieses bekannte Verankerungsteil weist also ein Design der Prothese (Struktur I. Ordnung) bis zu einer Mikrostruktur (Struktur II. Ordnung) auf, die durch die Vorsprünge auf der Oberfläche definiert ist. Die Verankerungsteile aus der DE-OS 27 30 004 sollten infolge dieser Vorsprünge eine bessere Vernetzung des Knochengewebes in den Zwischenräumen zwischen den Vorsprüngen und somit eine widerstandsfähige Verankerung des Knochengewebes, vorzugsweise ohne Bindemittel, bewirken.

Die Oberflächengestaltung dieses bekannten Verankerungsteils weist jedoch den Nachteil auf, daß sie morphologisch nicht optimal strukturiert ist und keine formgebenden Elemente für die Knochenbildung der Zelle und für die tragende Knochenschale vorgeben sind. Dazu kommt, daß die Oberflächenstrukturen nicht, auch nicht zum Teil, resorbierbar sind. Die Haftung der Knochenzellen am Basiskörper ist deshalb nicht so gut wie bei resorbierbaren Oberflächen. Weiterhin ist die bioaktive und die chemotaktische Wirkung (Knocheninduktion) bei nicht resorbierbaren Oberflächenbeschichtungen nicht in dem Maße gegeben, wie bei resorbierbaren Oberflächenbeschichtungen, zumal, wenn ihnen noch Wirkstoffe zugesetzt sind. Schließlich kann die Mikrostruktur der Oberfläche des aus der DE-OS 27 30 004 bekannten Verankerungsteils keine Zusätze, wie Hämostyptika, knochenbildende Substanzen, Antibiotika, gefäßwirksame Substanzen und knochenwirksame Hormone aufnehmen.

Der größte Nachteil ist jedoch darin zu sehen, daß die Oberflächenstruktur die Ausbildung durchgehender und tragender Gewölbekonstruktionen des Knochens nicht ermöglicht.

In der DE-OS 26 20 907 ist eine Prothesenschaftbeschichtung aus resorbierbaren keramischen

Werkstoffen auf der Basis von Calciumphosphaten und nicht resorbierbaren Kunststoffen beschrieben. Bei der Resorption des Kunststoffs soll ein durchgängig poröses Gefüge aus Kunststoff entstehen, auf dessen inneren Porenoberflächen bioaktivierende Reste der Keramik zurückbleiben.

Eine nicht resorbierbare Kunststoffmatrix hat jedoch den Nachteil, daß der Kunststoff durch die im Interface auftretenden Scherkräfte zerrieben wird und das Abriebmaterial nicht resorbiert werden kann, was zu Entzündungen führt und die Lockerung der Prothese zur Folge haben kann. Ein weiterer wesentlicher Nachteil der Beschichtung gemäß DE-OS 26 20 907 liegt darin, daß sich die als resorbierbar bezeichneten Keramikpartikel mit dem nicht resorbierbaren Kunststoff vollsaugen, was zu einer weiteren Verringerung der Resorbierbarkeit der gesamten Beschichtung führt. Deshalb kann der die Prothesenverankerung umgebende Knochen nicht ausreichend tief und schnell an den Basiskörper (Stütze) heranwachsen, was einen Festigkeitsverlust zur Folge hat.

Aus der US-PS 3 855 638 ist eine Oberflächenstrukturierung des Verankerungsteiles einer Schaftprothese bekannt.

Auf einem Metallsubstrat ist eine 100 - 1000 µm dicke poröse Beschichtung aus demselben Metall aufgebracht, die aus im wesentlichen kugelförmigen Metallteilchen mit einer Größe von etwa 50 bis 150 µm besteht, zwischen denen Poren mit einer Größe von 20 bis 200 µm verteilt sind. Die Größenordnung und Verteilung der kugelförmigen Formelemente gemäß der US-PS 3 855 638 wie auch die der US-PS 4 206 516 ist jedoch wenig wirkungsvoll.

Das formgebende Element für die knochenbildende Zelle liegt unter 50 µm, vorzugsweise bei einer Größe von 15 - 30 µm, und das formgebende Element der tragenden Knochenbälkchen liegt bei 500 - 1000 µm. Mit der Größenverteilung der nicht resorbierbaren Formelemente der Beschichtung gemäß den beiden US-PSen ist es nicht möglich, schnelle und langfristig haltende knöcherne Verankerungen zu erzeugen. Die Zwischenräume ermöglichen zwar, wie dort aufgeführt,

das Einwachsen von Faserstrukturen, auch von Geflechttechniken, nicht jedoch das Einwachsen und vor allem Durchwachsen von tragenden reifen Knochenstrukturen, für die größere Zwischenräume benötigt werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Knochenersatzwerkstoff zu schaffen, der sich zur Beschichtung bzw. Oberflächenstrukturierung von Knochenimplantaten sowie auch als geformtes Vollimplantat eignet, das von tragenden Knochenstrukturen rasch und tief durchwachsen wird und deshalb stabile und beanspruchbare Implantate ergibt.

Diese Aufgabe wird aufgrund des überraschenden Befundes gelöst, daß Schichtungen von Elementarkörpern, welche in netzartigem Verbund stehen und in ihrem Hohlraumssystem nahezu morphologisch ideale Zwischenräume belassen, die mit einer Beschichtungsmasse ausgefüllt sind, die ihrerseits aus resorbierbaren Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen und einem resorbierbaren Bindemittel besteht, einen Knocheneinwuchs induzieren und zur Ausbildung eines tragenden Knochengewölbes führen.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierte Zwischenräume umschließenden Elementarkörpern oder Formelementen und einer Beschichtungsmasse, die ihrerseits aus resorbierbaren Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen und einem resorbierbaren Bindemittel (Matrix) besteht, sowie Vollprothesen, Verankerungsstelle für Gelenkprothesen, Überzüge für Knochen- oder Gelenkimplantate, Knochendübel und Markhöhlenverschlüsse und ~~Kunst~~ Knochen aus derartigem Knochenersatzwerkstoff.

Der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung weist sowohl eine charakteristische Struktur III., als auch eine solche IV. Ordnung auf. Deshalb wird nicht nur in den Grenzflächen ein Knocheneinwuchs bewirkt, sondern auch die Ausbildung einer tragenden knöchernen Struktur ermöglicht, da die einwachsenden Knochenbälkchen zu Söngengewölben zusammenwachsen können.

Die Erfindung wird nachstehend mit Bezug auf die Zeichnung näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 zwei Kugeln der Struktur IV. Ordnung, die die Basis eines Osteoblasten bilden,

Fig. 2 schematisch eine dichte Kugelpackung III. Ordnung mit einer kugelförmigen Oberflächenstrukturierung IV. Ordnung und angedeuteten Knochenbau,

Fig. 3 schematisch zwei kugelförmige Elementarkörper mit einer Beschichtungsmasse mit kugelförmigen Füllkörpern und faserverstärkter Matrix,

Fig. 4 eine Ansicht entsprechend Fig. 3 mit stumpfförmigen, durch die Matrix imprägniertem Füllkörper,

Fig. 5 eine Ansicht entsprechend Fig. 4 mit kugelformförmigen Füllkörper,

Fig. 6 einen Knochenüberbel und einen Markhöhlenverschluss aus dem erfindungs- und 7 gemäßen Knochenersatzwerkstoff, und

Fig. 8 bis 10 weitere Ausführungs- und Verwendungsbeispiele des Werkstoffes.

Zunächst wird die Ausbildung der Struktur III. Ordnung im erfindungs- gemäßen Knochenersatzwerkstoff erläutert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Probenkörper, die ausschließlich aus Schichtungen von Elementarkörpern bestimmter Gestalt und Größe bestehen, vollständig vom Knochen durchwachsen werden und daß diese Knochenstruktur im Schnittbild kaum von der physiologischen Spongiosaarchitektur unterschieden werden kann.

Es hat sich gezeigt, daß insbesondere geschichtete Kugelnetze einer Größe zwischen 200 und 3000 µm interkorpuskuläre Zwischenräume zwischen sich ergeben, deren Auffüllung mit Knochen nicht nur sehr viel schneller erfolgt als bei jeder anderen Beschichtung, sondern darüberhinaus auch eine nahezu physiologische und tragfähige Struktur III. Ordnung (Balkchenarchitektur) ergibt. Die auf diese Weise erreichte Oberflächenvergrößerung führt zu einer riesigen tragenden und kraftaufnehmenden Oberfläche, welche in idealer Weise zur Resultierenden der einwirkenden Kraft nahezu trajektorien ausgerichtet ist.

Knochenersatzwerkstoff, welcher vollständig aus geschichteten korpuskulären Netzwerken aufgebaut und in seiner Gesamtelastizität an den Knochen angepaßt ist, wird in sehr kurzer Zeit (12 Wochen) vollständig von Knochen durchwachsen und ergibt einen dauerhaften knöchernen Verbund.

Es hat sich gezeigt, daß eine Biegebeanspruchung eines solchen Implantates durch Verteilung über die gesamte Oberfläche abgefangen wird und daß Ermüdungsfrakturen aufgrund der riesigen Oberfläche und der dadurch geringen mechanischen Beanspruchung der Grenzfläche nicht mehr auftreten.

Darüberhinaus hat der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung den großen Vorteil, daß die Masse des Gesamtimplantates erheblich verringert ist und die primäre Kopflastigkeit, die alle im Moment im Handel befindlichen Prothesen auszeichnet und die in Verbindung mit der Zeit zur Auslockerung dieser Prothesen führt, vermieden.

Aufgrund der vorzugsweise kugelförmigen Struktur der Elementarkörper werden Kantenphänomene und Streßkonzentrationen vermieden, und es kommt zu einer gleichmäßigen Kraftverteilung über die Knochenoberfläche, was darin zum Ausdruck kommt, daß sich reife lamelläre Knochenstrukturen mit einer strengen parallelfaserigen und geschichteten Anordnung ausbilden.

Im Gegensatz zu einer Vollschaffprothese, welche durch einzelne Kugeln an inner Oberfläche strukturiert ist, weisen die geschichteten, netzförmigen Kugelverbände des Knochenersatzstoffes der Erfindung eine mechanisch stimulierende Wirkung auf die knochenbildende Zelle aus, was ebenfalls darin zum Ausdruck kommt, daß selbst die in die Tiefe eingewachsenen Knochenstrukturen noch reife lamelläre, d.h. biomechanisch beanspruchbare Knochenstruktur aufweisen.

Zu einem beschleunigten Knocheneinwuchs kommt es insbesondere dann, wenn größere Kugeln mit kleineren Kugeln kombiniert werden. Ein Durchmesserverhältnis von 2:1 bis 3:1 ist besonders günstig. Beispielsweise können Kugeln mit einem Durchmesser von 200 bis 1000 µm, im Mittel 500 µm, mit Kugeln mit einem Durchmesser von 800 bis 3000 µm, im Mittel 1000 µm, vermischt sein. Vorzugsweise weisen die kleineren Kugeln einen Durchmesser von 300 bis 700 µm, besonders bevorzugt 450 - 550 µm, und die größeren Kugeln einen Durchmesser von 800 bis 2000 µm, besonders bevorzugt 900 - 1200 µm auf. Dabei weisen die kleineren Kugeln einerseits und die größeren Kugeln andererseits vorzugsweise alle etwa den gleichen Durchmesser, also z.B. 500 µm und 1000 µm auf. Um die kleineren Kugelelemente kommt es schneller zu einer Knochenanlagerung, während die tragenden Knochengehälte sich um die großen Kugelelemente ausbilden. Dadurch, daß alle Kugeln untereinander in starrer Verbindung oder zumindest in einstellbarer, elastisch verformbarer Verbindung zueinander stehen, kann eine fast natürliche Knochenkonstruktion erreicht werden, die mit den dazwischen sich ausbildenden Gefäß-Markräumen eine dauerhafte Integration des Verankerungsteiles gewährleistet.

Eine relativ starre Verbindung ist dann gegeben, wenn jede Kugel mit mindestens drei benachbarten Kugeln in festem Kontakt steht. Je nach Struktur des Stützgerüsts kann jede Kugel auch mit mehr als drei, beispielsweise vier, sechs oder acht benachbarten Kugeln in festem Kontakt stehen, wodurch sich ein starres Gerüst ergibt.

In der Struktur III. Ordnung werden im Knochenersatzwerkstoff der Erfindung die Elementarkörper, die vorzugsweise Kugeln sind, durch Fäden aus resorbierbaren organischen Polymeren mit einer Dicke von 50 bis 300 µm und/oder aus nicht resorbierbaren Fäden oder Drähten mit einer Dicke von 100 bis 750 µm zusammengehalten, oder sie bilden dreidimensionale dichteste Packungen.

Die Elementarkörper bestehen vorzugsweise aus Metall, wie Titan, Tantal, Cobalt, Chrom, Molybdän oder einer ihrer Legierungen oder aus Edelstahl und/oder aus Keramik oder Apatit oder TCP und/oder aus einem Gemisch aus zwei oder mehreren dieser Werkstoffe und/oder aus einem anderen inerten Werkstoff. Die Elementarkörper können vorzugsweise auch aus einem resorbierbaren Stoff bestehen, beispielsweise einem Stoff, aus dem auch die Struktur IV. Ordnung aufgebaut ist, wie einem Polypeptid, einem Polylactat, Polyglykolat oder aus einem ihrer Kokondensate, Gelatine, Kollagen oder aus einer Calciumverbindung als Matrix und vorzugsweise hochporösen Tricalciumphosphat- oder Hydroxylapatitpartikeln oder Partikeln einer verwandten Calciumverbindung als Füllkörper.

Auch wenn die Elementarkörper nicht kugelförmig sind, werden vorzugsweise Elementarkörper mit zwei verschiedenen Größen gemischt, wobei die vorstehenden Durchmesser dann etwa jeweils als mittlere Durchmesser definiert sind.

Die Kugeloberflächen können mikrostrukturiert sein, wobei die Mikrostrukturierung z.B. in Form von Kugeln oder Kugelabschnitten, wie Halbkugeln mit einem Durchmesser von 15 bis 30 µm ausgebildet ist.

Im Knochenersatzwerkstoff der Erfindung sind die Zwischenräume des Elementarkörperaufbaus der Struktur III. Ordnung und/oder seine Oberfläche mit einer Beschichtungsmasse angefüllt bzw. bedeckt, die die Besonderheit aufweist, daß sie vollständig resorbierbar ist (sowohl Matrix als auch Füllkörper).

Die Mikrostrukturierung der Kugeloberflächen (III. Ordnung) stellt (falls vorhanden) zusammen mit der charakteristischen Beschichtungsmasse die Struktur IV. Ordnung (Ultrastruktur) des Knochenersatzwerkstoffes der Erfindung dar.

Diese Beschichtungsmasse (Struktur IV. Ordnung) wird nachstehend im einzelnen erläutert.

In einer Ausführungsform bestehen die Füllkörper aus hochporösen Kugelpartikeln mit einem Durchmesser von 10 bis 200 µm, vorzugsweise 15 bis 50 µm, besonders bevorzugt 15 - 30 µm, optimal etwa 20 µm. Diese Kugelpartikel weisen ein Porenvolumen von 25 bis 65%, vorzugsweise über 40%, auf. Aufgrund

der erfindungsgemäßen Ultrastruktur wird die einzelne knochenbildende Zelle (Osteoblast) bzw. der Zellverband (Osteoblastenlayer) zum Aufbau bestimmter Knochenbälkchen angeregt. Weiterhin wird aufgrund der Struktur des erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoffs die einzelne Knochenzelle angeregt. Dadurch erfolgt ein sehr rascher Einwuchs des Knochens in den Ersatzwerkstoff.

Es hat sich gezeigt, daß fest verankerte Kugeln oder Kugelteilflächen in der Größe von 15 bis 50 µm, insbesondere von 20 µm, die optimal strukturierte Oberfläche (Ultrastruktur IV. Ordnung) darstellen, die ein Osteoblast als seine Basis erkennen kann; vgl. Fig. 1. Der Durchmesser d der Kugelteilchen beträgt vorzugsweise etwa 20 µm und ist in der Größenordnung eines Osteoblasten.

Die Poren der hochporösen Füllkörper können mit einem resorbierbaren und körperverträglichen Stoff gefüllt sein. Dieser Stoff ist vorzugsweise das verwendete Bindemittel. Spezielle Beispiele für verwendbare Bindemittel sind Polypeptide, Polylactate, Polyglykolate oder Kokondensate davon, Gelatine, Kollagen und Calciumverbindungen. Die Füllkörper sind vorzugsweise härter als das Bindemittel.

Weiterhin wurde erfindungsgemäß gefunden, daß eine organische Matrix zu einer sehr viel schnelleren Ausbildung einer Osteoblastenschicht führt als eine Metall- oder Keramikoberfläche. Es wurde auch gefunden, daß die Keramikoberfläche zwar besser kolonisiert wird als eine Metalloberfläche; die Oberfläche von gesintertem Apatit ist aber nochmals einer rascheren Zellkolonisation zugänglich als eine Keramikoberfläche. Es wurde auch gefunden, daß eine Kollagenmatrix noch rascher durch Zellen kolonisiert wird (besiedelt wird) als eine reine Keramik- oder eine reine Apatitoberfläche. Die besten Kolonisationsraten werden erzielt, wenn die organische Matrix (z.B. Kollagen) mit kleinen Kugeln aus hochporösen

tit bestückt ist. Diese Beschichtungsmasse stellt eine im Sinne dieser Erfindung bevorzugte Ausführungsform der Struktur IV. Ordnung (Ultrastruktur) dar.

Die erfindungsgemäße Beschichtungsmasse ist vollständig resorbierbar. Eine vollständig resorbierbare Matrix hat gegenüber einer nicht resorbierbaren Matrix ganz wesentliche Vorteile. Sie wird in den Zonen der Beanspruchung sehr schnell resorbiert und durch Knochen ersetzt. Durch eine dichte Kugelpackung III. Ordnung (vgl. Fig. 2) kann in Verbindung mit einem dünnen Kollagenüberzug, der über den Kugeln verbleibt, in sehr kurzer Zeit eine geschlossene Osteoblastenschicht (Osteoblastenlayer) erhalten werden. Diese Osteoblastenschicht ist in der Lage, einen lamellären, stark beanspruchbaren Knochen zu bilden. Durch die Dichte der Kugelpackung und ihre konkrete Größe wird somit erreicht, daß der Anordnung von knochenbildenden Zellen primär eine bestimmte Struktur vorgegeben wird, so daß eine Umordnung der Zellen und der sich bildenden Knochenbälkchen nicht erforderlich wird. Dadurch wird die Zeit der Resorption und Knochenneubildung (Remodelling) eingespart.

In einer Ausführungsform des Knochenersatzwerkstoffes hat ein Teil der Füllkörper der Beschichtungsmasse Faserform. Vorzugsweise bestehen die faserförmigen Füllkörper aus verschiedenen langen Fasern, die eine Dicke von 100 bis 300, insbesondere etwa 200 µm aufweisen. Die Fasern sind vorzugsweise mehr als 2 bis 15 mm lang, besonders bevorzugt mindestens 3 mm und höchstens 10 mm lang, mit einer optimalen Länge von etwa 4 bis 5 mm.

Beispiele für Stoffe, aus denen die faserförmigen Füllstoffe bestehen können, sind Kohlenstoff, Kollagen, Polypeptide, Polyacetate, Polyglykolate oder deren Kokondensate, Gelatine oder Catgut. Der Anteil der faserförmigen Füllkörper kann etwa 5 bis 15%, vorzugsweise etwa 10% betragen.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung sind die faserförmigen Füllkörper Bestandteil eines geschlossenen Netzes, das die Matrix armiert.

Ein Netzverband kann auch aus Kugelsketten bestehen, in denen die Kugeln einen Durchmesser von 15 bis 50 µm, insbesondere etwa

20 µm aufweisen, wobei die Kugeln so dicht gelagert sind, daß sie in einem dreidimensionalen Verbund aneinanderstoßen. Die Netze können als Strumpf, insbesondere als mehrschichtiger Strumpf angeordnet sein.

Die Herstellung des Knochenersatzwerkstoffes der Erfindung wird nachstehend am Beispiel von Kollagen als vollständig resorbierbares Bindemittel erläutert. Nach einem üblichen Verfahren wird aus tierischen Knochen eine Kollagenmasse hergestellt, die wie ein Leim mit kugelförmigem Apatit oder TCP versetzt werden kann (der Ausdruck "Apatit" bedeutet in der Erfindung vorzugsweise "Hydroxylapatit", "TCP" bedeutet "Tricalciumphosphat"). Durch Anwendung von Infrarot, Schüttelrührwerk und/oder anderen Rührwerken kann eine dichte Kugelpackung erzeugt werden. Mit dieser Beschichtungsmasse wird dann das Stützgerüst aus den Elementarkörpern imprägniert. Dabei wird ein Aufbau erhalten, in dem die erfindungsgemäßen Strukturen III. und IV. Ordnung kombiniert sind. Dieser Aufbau stellt einen bevorzugten Knochenersatzwerkstoff der Erfindung dar.

Ein Knochenersatzwerkstoff III. Ordnung, kombiniert mit der Ultrastruktur IV. Ordnung, kann jedoch auch auf folgende Weise erhalten werden: Aus der oben beschriebenen und mit Apatit bzw. TCP bestückten Kollagenmasse werden Kugeln der optimalen Größe zwischen 200 und 3000 µm hergestellt und auf einem resorbierbaren Faden zu Kugelsketten aufgereiht. Diese Kugelsketten werden in einer Rundstrickmaschine zu fortlaufenden Strümpfen verarbeitet, wobei ein Kugelskettennetzwerk entsteht. Von diesem Kugelskettennetzverband können durch Ineinanderstülpen verschiedene Formen von Implantaten, z.B. zur Benandlung von Knochendefekten, hergestellt werden.

Die mechanische Stabilität eines erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoffes kann dadurch erheblich verbessert werden, daß Fäden oder Fasern verschiedener Länge oder Fadennetze bzw. Fadengewebe der Matrix einverleibt sind; vgl. Fig. 3. Derartige Knochenersatzwerkstoffe stellen ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen dar.

Besonders günstig ist die Ausführungsform, bei der ein gestrickter Strumpf ^{oder ein Netz} an einzelnen oder mehreren Schichten als Füllkörper verwendet und mit dem Bindemittel imprägniert wird. Die auf diese Weise erreichten Beschichtungen der Verankerungsstelle der Prothesen sind ebenfalls bevorzugt. Sie erreichen eine sehr ausgeprägte mechanische Widerstandsfähigkeit; vgl. Fig. 4.

Eine besonders günstige Wirkung für die Stimulation der Knochenbildung kann bei diesen Strümpfen auch dadurch erreicht werden, daß sie in Form von Kugelsketten ausgebildet sind; vgl. Fig. 5. Solche Kugelsketten können dadurch erhalten werden, daß man bei der Extrusion des Fadens kleine (15 bis 30 µm, vorzugsweise 20 µm) Kügelchen aus Apatit in den Faden einschleibt. Derartige Ausführungsformen sind ebenfalls besonders bevorzugt. Anstelle der einschichtigen Kugelskette gemäß Fig. 5 können auch mehrschichtige, dreidimensionale Kugelskettenverbunde verwendet werden. Figur 6 zeigt ein Beispiel eines Knochendübels 10 zur Verankerung von Knochenschrauben aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff. Der Knochendübel 10 weist fünf Ringe oder Wülste 12, ein etwa halbkugelförmiges vorderes Ende 14 und einen zylindrischen Endabschnitt 16 auf. Kugelförmige Elementarkörper 18 bilden einen Matrix-Kugelverbund, der von einem Netz 19 armiert wird. Der Dübel 10 bewirkt nach dem Einbringen in den Knochen dessen Armierung und/oder Verstärkung. Er findet im umgebenden Knochen einen festen Halt und kann seinerseits eine eingedrehte Schraube langfristig zugfest aufnehmen. Die Verankerung im Knochen erfolgt durch Aufquellen des Dübels oder Spreizen durch Eindrehen der Schraube. Der Dübel kann zum leichteren Einbringen in den Knochen mehrere Längs- oder Querschlitze aufweisen oder aus einem doppelwandigen Strumpf-käfig in der Form des Dübels gemäß Fig. 6 bestehen, in dem die Kugelsketten gefangen und durch Verdrehen des Strumpf-käfigs zu einem Stützgerüst miteinander verbunden sind.

Figur 7 zeigt einen Markhöhlenverschluß 20 aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff. Der Verschluß 20 weist eine Kappe 22 über dem Markhöhlenstumpf, einen konusförmigen Pfropfen 24 und eine konusförmige Hülse 26 auf, in die der Pfropfen 24 durch Drehen einer Schraube 28

hineingezogen wird. Dadurch wird die Hülse 26 nach außen aufgespreizt und kommt in festen Eingriff mit dem Innern der in Fig. 7 schematisch mit Bienenwabenstruktur dargestellten Knochenröhre. Zur Behandlung von Knochendefekten und zum Auffüllen von Löchern im Knochen sind Verschlüsse aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff in Form einfacher, im Knochen aufquellender Zylinder, in Form massiver Lamellenzylinder oder in Form von Schrauben geeignet, die nach deren Entfernung in den Kanal einer Knochenschraube eingebracht werden. Derartige Verschlüsse bewirken eine hermetische Abdichtung gegenüber dem Innendruck der Knochenkanäle und/oder der Markhöhle, verhindern eine Nachblutung und Hämatombildung und beschleunigen die Knochenheilung.

In Fig. 8a ist ein durch ineinanderstülpen eines Kugelkettennetzverbandes hergestellter "Schwamm" zum Füllen von Knochendefekten dargestellt. Solche Formen sind von den "Schwammchen" her bekannt. Durch Aufspreizen des Nabels dieser "Schwammchen" können sie sehr leicht in Knochendefekthöhlen verblockt werden. Das Aufspreizen kann mittels eines konusförmigen oder dübelartigen Pfropfens durchgeführt werden. Fig. 8b und 8c zeigen schematisch eine perspektivische Aufsicht bzw. einen Querschnitt jeweils einer Schicht des dreidimensionalen Kugelkettennetzwerks.

Der Knochenersatzwerkstoff kann beispielsweise auch auf einen Prothesenstift oder -schaft aufgebracht werden, wobei der Überzug während des Trocknens auf dem Verankerungsteil der Prothese auf-

schrumpft und zu einem geschlossenen Kontakt zwischen Stützgerüst, Matrixmantel, Füllkörpern und dem Basismaterial führt. Eine derart beschichtete Prothese kann nun ohne bindenden Knochenzement in den Knochen eingesetzt werden. Es bilden sich bei entsprechender Abstützung in kurzer Zeit geschlossene knochenbildende Lagen auf der Oberfläche aus, die die Prothesenkomponente stabil knöchern abstützen können. Dabei bilden sich ausgesprochene Stütztrabekel aus, neben denen der Matrixüberzug resorbiert wird, so daß in der Folge der Knochen tief in die Oberflächenstruktur des Basiskörpers (Stützgerüst) einwachsen kann.

Fig. 9a zeigt ein erfindungsgemäßes Verankerungsteil einer Prothese, das auf aufgebrachtem erfindungsgemäßen Werkstoff, bestehend aus einem Kugelkettenverbund. Fig. 9b zeigt einen schematischen Querschnitt mit dem Basismaterial und zwei Schichten des dreidimensionalen Verbundes, Fig. 9c eine Aufsicht auf die oberste Schicht des Verbundes.

Die Struktur III. Ordnung kann dabei sowohl Teil des Prothesenschaftes sein oder Teil des Überzuges. Besteht der resorbierbare Überzug aus Formelementen III. und IV. Ordnung, so muß der metallene Prothesenschaft in der Weise strukturiert sein, daß er Tragrippen oder durchgehende Poren aufweist, um einen Knochen-einwuchs und eine knöcherne Unterfangung zu ermöglichen.

Durch die induzierte Wirkung der kleinen, beispielsweise von Kollagen bedeckten Kugeln aus Apatit kommt es zu einem sehr viel schnelleren Knochenanbau und -einbau des Implantates, als dies bei herkömmlichen Beschichtungen oder nicht beschichteten Implantaten der Fall ist.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung stellt der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung selbst das vollständige Implantat oder auch Verankerungsteil einer Prothese dar. Dazu wird dem Werkstoff bei der Herstellung die entsprechende Form gegeben. Die Elementarkörper des Stützgerüsts können als dreidimensionales Netzwerk ausgebildet werden, das durch innere oder äußere Verstrebungen fest verspannt ist. Die einfachste Form stellt eine Kugelsinterung des Implantates dar. Eine solche Kugelpackung kann auch durch äußere Umschnürung erreicht werden (Kugelmäßig). Schließlich gelingt es auch, Kugelketten zu verarbeiten und entweder durch ein inneres, druckaufnehmendes Skelett, wie eine Tragrippenkonstruktion, oder einen "pneu" zu verspannen, oder durch einzelne Schweißpunkte mit einstellbarer Elastizität zu versteifen. Durch die Zahl und Dichte der Schweißpunkte, durch die einzelne Kugeln starr miteinander verbunden werden können, läßt sich die Steifigkeit und Elastizität auch bestimmter Teile des Knochenersatzwerkstoffes gezielt einstellen. Fig. 10 zeigt ein Verankerungsteil, bei dem das Netz sowohl als Armierung als auch - nach entsprechender Verstärkung oder Verspannung - als Verankerungsteil selbst ausgebildet sein kann. Aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff können vorteilhaft auch Kunstknochen hergestellt werden, z.B. für Schulungszwecke und Operationskurse.

Ein dreidimensionales Netzwerk kann auch so verdreht oder verflochten werden, daß Implantate mit unterschiedlichen Elastizitäten, beispielsweise auch in verschiedenen Abschnitten des Implantats, resultieren. Der Knochenersatzwerkstoff der vorliegenden Erfindung kann in Form eines Überzuges, eines Köchers, Zylinders, einer Spiralfeder, einer Kugel oder in Form eines Schwammes gebracht werden.

Die Induktion der Knochenbildung kann durch Hinzufügen chemischer Wirkstoffe in die Matrixsubstanz noch erhöht werden. Beispielsweise sind chemotaktisch wirksame Stoffe aus Knochengrundsubstanz und nekrotischen Knochen bekannt, die sogenannte "bone morphogenic" Proteine enthalten, welche eine besonders induzierende Wirkung auf die Knochenbildung ausüben. Die Zugabe solcher Zusätze ist bevorzugt.

Es hat sich gezeigt, daß die Induktion der Knochenbildung dann besonders günstig ist, wenn die als Füllpartikel eingesetzten hochporösen Kugelpartikel härter sind als die umgebende Matrix, so daß sie eine mechanisch stimulierende Wirkung auf die knochenbildende Zelle ausüben. Eine solche Ausführungsform ist ebenfalls bevorzugt.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoffs liegt darin, daß er eine beträchtliche Bindemittelmasse enthält. Es hat sich gezeigt, daß diese eine recht beachtliche Kapazität mit guten Freisetzungsraten im Hinblick auf Wirkstoffzusätze aufweist. Es ist bekannt, daß Implantate, die der Körperabwehr aufgrund der fehlenden Vaskularisation nicht zugänglich sind, dadurch gefährdet sind, daß sie sehr leicht von Bakterien besiedelt werden. Dies kann dadurch verhindert werden, daß man dem Knochenersatzwerkstoff ein Antibiotikum zusetzt. Solche Antibiotikabeimengungen sind von den Knochenzementen her sehr gut erforscht. Die zementfreien Prothesen verfügten bislang nicht über diesen Schutz. Mit dem Knochenersatzwerkstoff aus resorbierbaren Stoffen ist es jedoch möglich, auch die zementfreien Prothesen und Implantate, gleich welcher Art, mit einem wirksamen Infektionsschutz prophylaktisch zu versorgen.

Die lokale Applikation anderer Medikamente, wie Hämostyptika, ist bei äußeren Behandlungen bekannt. Durch den Zusatz solcher Stoffe zum Knochenersatzwerkstoff der Erfindung können solche Wirkstoffe

auch dort wirksam werden, wo die Organe einer äußeren Behandlung nicht zugänglich sind. Hämostyptika als Bestandteile des Bindemittels sorgen für eine sofortige Blutstillung im knöchernen Lager. Gefäßwirksame Substanzen, wie Noradrenalin oder eines seiner Abkömmlinge, führen über die Gefäßverengung ebenfalls zu einem blutstillenden Effekt. Dadurch wird die Durchtränkung der Grenzschicht mit Blut verhindert, wodurch die mechanische Festigkeit der Grenzzone länger erhalten bleibt. Ferner können, wie bereits erwähnt, knocheninduzierende, chemotaktisch wirksame Substanzen dem Bindemittel beigemengt werden. Diese führen zu einem schnelleren Beginn der Knochenneubildung. Mit Substanzen vom Typ des Calcitonin sind Hormonapplikationen lokal wirksam, die verhindern, daß der neugebildete Knochen wieder abgebaut wird.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Die Herstellung eines Knochenersatzwerkstoffes, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierte Zwischenräume umschließenden Elementarkörpern, mit und ohne Beschichtungsmasse, kann auf folgende Weise hergestellt werden: In einem Extruder wird die resorbierbare organische Matrixsubstanz Polypeptid, z.B.

polyglycolat oder Polylactat, unter Zugabe verschiedener Zusatzstoffe als Weichmacher bis zur Schmelze erhitzt. Anschließend werden die Füllpartikel in Form hochporöser Tricalciumphosphatkugeln hinzugefügt und die gesamte Masse unter Erwärmung kräftig geführt. Die Tricalciumphosphatkugeln werden vorzugsweise aus einem hochporösen gesinterten Tricalciumphosphat, welches im wesentlichen betaxhitlocked Struktur aufweist, durch Mahlen in einer Kugelmühle erhalten.

Auf diese Weise entsteht durch Rühren eine Schmelze mit homogener Verteilung des Füllers. Durch Anlegen eines Druckes wird das Material der Schmelze durch feine Düsen ausgedrückt und in Fällungsbädern als Fäden mit einer Dicke von z.B. etwa 200 µm aufgerollt. Die Kugel- oder kugelhähnlichen Strukturen auf den Fäden erhält man auf verschiedene Weise. Einmal können die Kugeln größeren Durchmessers von z.B. etwa

1000 bis 3000 µm rein mechanisch aufgefädelt werden, zum anderen können sie, vor allem, wenn es sich um Kugeln kleineren Durchmessers von z.B. etwa 500 µm handelt, vorzugsweise dadurch erhalten werden, daß man den Durchmesser der stufenlos regulierbaren Düsenöffnung pulsierend verändert.

Auf diese Weise können durch Ausfällen der Schmelze im Bad fortlaufende Kugelnketten mit einstellbarer Kugelgröße erreicht werden. An diesen Kugelnketten können die gegebenenfalls mit Matrixsubstanz umgebenen kleineren Füllerpartikel mit einem Durchmesser von z.B. etwa 15 - 30 µm außen anhaften.

Die auf diese Weise hergestellten Kugelnketten können dann in Endlos-Rundstrickmaschinen, beispielsweise Firma Müller in Weissenburg oder Firma Dubied in Neuenburg/Schweiz, zu endlosen Strümpfen verstrickt werden. Durch mehrfaches Ineinanderstülpen des Strümpfes erhält man ein sehr dichtes, dreidimensionales Geflecht von Kugelnketten, welches ausserlich z.B. die Form eines Reifens hat, der in idealer Weise durch einen zentralen Spreizer beispielsweise in der Knochenhohle verblockt werden kann.

Beispiel 2

Geschichtete korpuskuläre Netzwerke können auch durch Übereinanderstülpen von solchen Netzen erreicht werden, indem metallene Kugelnketten zu Netzwerken verstrickt oder verschweisst, in wenigen oder mehreren Schichten übereinandergestülpt und durch Schweissverfahren versteift werden, so dass sich steuerbar verschiedene Elastizitäten des Gesamtimplantates einstellen lassen. In sehr einfacher Weise kann man solche Netze über einen Kern stülpen, so dass sie in Form eines Strümpfes diesen Kern voll umfassen. Nach Drehen des Strümpfes um z.B. 180° kann eine zweite Schicht darübergestülpt werden und so kann dieses Verfahren wiederholt werden, so dass insgesamt eine Übereinanderlagerung von mehreren Schichten dieses endlosen Kugelnkettenstrümpfes erreicht wird.

In einem zweiten Verfahren wird dann dieses so erhaltene Gerüstwerk aus korpuskulären geschichteten Netzen verschweisst und nach einem genau vorher berechneten Plan versteift. Eine zusätzliche Versteifung entsteht dann durch Ausgießen des Hohlraumes mit einer organischen Matrixsubstanz, mit oder ohne Füllerpartikel, welche die Struktur IV darstellen. Matrix und Füllerpartikel sind dadurch ausgezeichnet, dass sie resorbierbar sind und mit Werkstoffen beschickt werden können.

Beispiel 3

Einzelne oder geschichtete Netzwerke auf Prothesenvollschäften oder gänzlich aus geschichteten korpuskulären Netzen aufgebaute Verankerungsteile lassen sich auf verschiedene Weise herstellen. Verankerungsteile bis zu zwei Schichten korpuskulärer Netze können nach herkömmlichen Verfahren kostengünstig hergestellt werden. Die Herstellung dieser Struktur III beruht auf dem Verfahren eines Gusses in einer verlorenen Form. Diese Form wird wiederum mit Hilfe von geschichteten Wachs-kugelnetzen als ausschmelzbares Modell hergestellt. Diese Verfahren sind aus der Dentaltechnik her bekannt und liegen allen einfachen Oberflächenstrukturierungen von gegossenen Metallschäften zugrunde. Das auf diese Weise erhaltene Stützgerüst wird zur Ausfüllung der Hohlräume noch mit einer organischen Matrix beschichtet. Das Beschichtungsmaterial kann vorzugsweise mit Füllerpartikeln beschickt werden und weist alle Merkmale der oben beschriebenen Struktur IV auf. Das Beschichten kann beispielsweise durch Eintauchen der Struktur III in eine Schmelze der Struktur IV erfolgen.

Beispiel 4

Der aus dem dreidimensionalen Stützgerüst der Struktur III aus Elementarkörpern bestehende Knochenersatzwerkstoff ohne Beschichtungsmasse ist auch als Ausgangsmaterial für Kunstknochen verwendbar. Die Elementarkörper werden zunächst in eine Ausgussmasse, beispielsweise aus Kunststoff, eingegossen und fest umschlossen. Danach werden die Elementarkörper aus der Ausgussmasse herausgelöst, so daß lediglich die dem Knochenaufbau ähnliche Struktur der Ausgussmasse verbleibt. In diesem Fall bestehen die Elementarkörper aus einem Material, das in einem Lösungsmittel chemisch lösbar ist, welches die Ausgussmasse nicht angreift, oder die Elementarkörper werden physikalisch, beispielsweise elektrolytisch, aus der Ausgussform entfernt.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierten Zwischenräumen umschließenden Elementarkörpern und einer Beschichtungsmasse, die ihrerseits aus resorbierbaren Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen und einem resorbierbaren Bindemittel (Matrix) besteht.
2. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Stützgerüst aus mit Elementarkörpern bestückten Fäden aus resorbierbaren organischen Polymeren mit einer Dicke von 50 - 300 µm und/oder aus nicht resorbierbaren Fäden oder Drähten mit einer Dicke von 100 - 750 µm und/oder aus einer dichtesten dreidimensionalen Packung von Elementarkörpern definiertester Größe aufgebaut ist.
3. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Elementarkörper aus einer resorbierbaren Substanz, wie Tricalciumphosphat, Apatit, Kollagen, einem Polypeptid oder einem Gemisch zweier oder mehrerer Werkstoffe und/oder aus Metall, z.B. Titan, Tantal, Cobalt, Chrom, Molybdän oder einer Legierung eines dieser Metalle und/oder aus Edelstahl bestehen.
4. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Elementarkörper Kugeln oder kugelhähnliche Formkörper sind.
5. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Kugeln zwischen 200 µm und 3000 µm liegt.

6. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kugeln unterschiedliche Durchmesser aufweisen.
7. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß er Kugeln mit einem Durchmesser von 200 bis 1000 µm, im Mittel 500 µm, und solche mit einem Durchmesser von 800 bis 3000 µm, im Mittel 1000 µm, enthält.
8. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Elementarkörper zum Teil oder alle starr miteinander in einer dreidimensionalen Verbindung stehen.
9. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen oder geschichteten Elementarkörper ein dreidimensionales Gerüst oder Netzwerk darstellen, das durch innere oder äußere Verstrebungen fest verspannt ist.
10. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Netzwerk in sich verdreht oder verflochten oder versteift ist.
11. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Netzwerk nach dem Pneu-Prinzip durch innendruck im Sinne einer zugfesten Hülle oder durch Streben im Sinne eines Skelettes von innen verspannbar ist.
12. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächen der Elementarkörper mikrostrukturiert sind.
13. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrostrukturierung in Form von Kugeln oder Kugelausschnitten mit Durchmessern von 15 - 30 µm ausgebildet ist.

14. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungsmasse die Zwischenräume zwischen den Elementarkörpern des Stützgerüsts ausfüllt und/oder deren Oberfläche bedeckt.
15. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper der Beschichtungsmasse hochporöse Kugelpartikel mit einem Durchmesser von 10 bis 200 µm, vorzugsweise zwischen 15 und 30 µm, und einem Porenvolumen von 25 - 65% sind.
16. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Füllkörper hochporöse Tricalciumphosphat- oder Hydroxylapatitpartikel oder Partikel einer verwandten Calciumverbindung eingesetzt werden, deren Poren mit einem resorbierbaren und körperverschmelzbaren Stoff gefüllt sind.
17. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der resorbierbare und körperverschmelzbare Stoff das Bindemittel (Matrix) der Beschichtungsmasse ist.
18. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß als resorbierbarer körperverschmelzbarer Stoff bzw. als Bindemittel ein Polypeptid, ein Polylactat, Polyglykolat oder deren Cokondensate, Gelatine, Kollagen oder eine Calciumverbindung eingesetzt wird.
19. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper härter als das Bindemittel sind.
20. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper einen Durchmesser von etwa 20 µm aufweisen.
21. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper der Beschichtungsmasse zum Teil Faserform haben.

22. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die faserförmigen Füllkörper aus verschiedenen langen Fasern zwischen 2 und 15 mm bestehen.
23. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Fasern eine Dicke von 100 - 300 µm, vorzugsweise 200 µm aufweisen.
24. Knochenersatzwerkstoff nach den Ansprüchen 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die faserförmigen Füllkörper aus Kohlenstoff, Kollagen, Peptiden, Polylactat, Polypeptiden, Polyglykolat oder deren Cokondensaten, Gelatine oder Catgut bestehen.
25. Knochenersatzwerkstoff nach den Ansprüchen 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper ein geschlossenes Netz bilden.
26. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 25, gekennzeichnet durch ein Netz aus Kugeln von Kugeln mit einem Durchmesser von 15 bis 50 µm, wobei die Kugeln so dicht gelagert sind, daß sie in einem dreidimensionalen Verbund aneinanderstoßen.
27. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Kugeln einen Durchmesser von etwa 20 µm aufweisen.
28. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 25 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß das Netz mehrschichtig ist.
29. Knochenersatzwerkstoff nach den Ansprüchen 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix Zusätze aus der Gruppe Hämostyptika, knochenbildende Substanzen, Antibiotika, gefäßwirksame Substanzen und knochenwirksame Hormone enthält.
30. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß er als Antibiotikum ein zur Behandlung von Knocheninfektionen wirksames Antibiotikum, z.B. Gentamycin, enthält.

31. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß er als gefäßwirksame Substanz Noradrenalin und/oder eines seiner Abkömmlinge enthält.
32. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß er als knochenwirksames Hormon Calcitonin enthält.
33. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß er in Form eines Köchers, Zylinders, einer Spiralfeder, einer Kugel oder eines Schwammes ausgebildet ist.
34. Verwendung des Knochenersatzwerkstoffes nach Anspruch 1 bis 33 als Vollprothese, als Verankerungsteil einer Gelenkprothese oder als Überzug auf einem Knochen- oder Gelenkimplantat zur Behandlung von Knochendefekten oder zum Gelenkersatz oder als Knochendübel zur Verankerung von Knochenschrauben oder als Markhöhlenverschluß zum Abschluß der Markhöhle bei Amputationen.

35. Verwendung des Knochenersatzwerkstoffes nach Anspruch 1 bis 32 als Kunstknochen, wobei anstelle der Beschichtungsmasse eine Ausgußmasse verwendet wird, die die Elementarkörper umschließt, und die Elementarkörper aus einem Material bestehen, das in einem die Ausgußmasse nicht angreifenden Mittel lösbar ist oder das physikalisch aus der Ausgußmasse entfernbar ist.

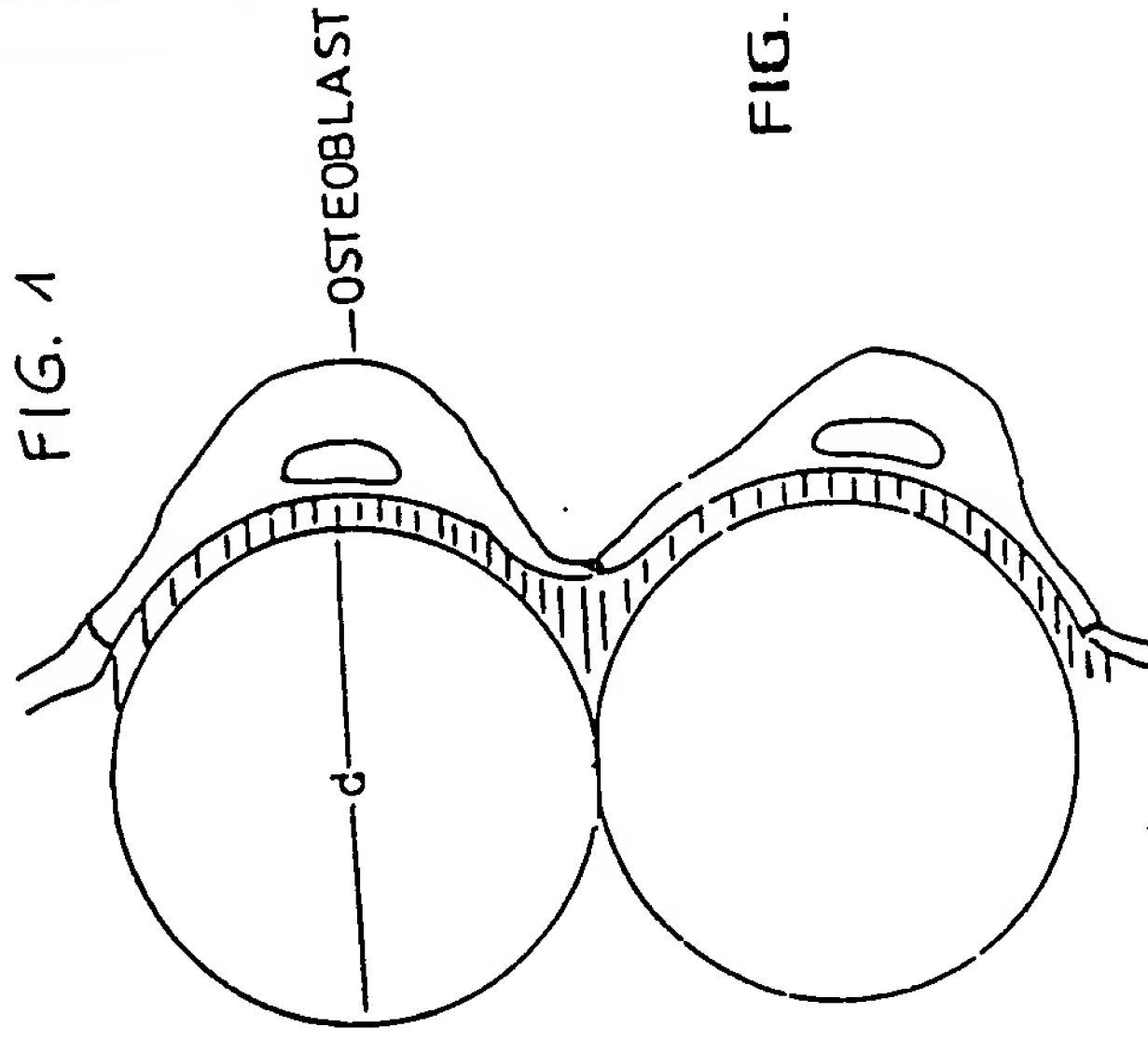


FIG. 1

FIG. 3

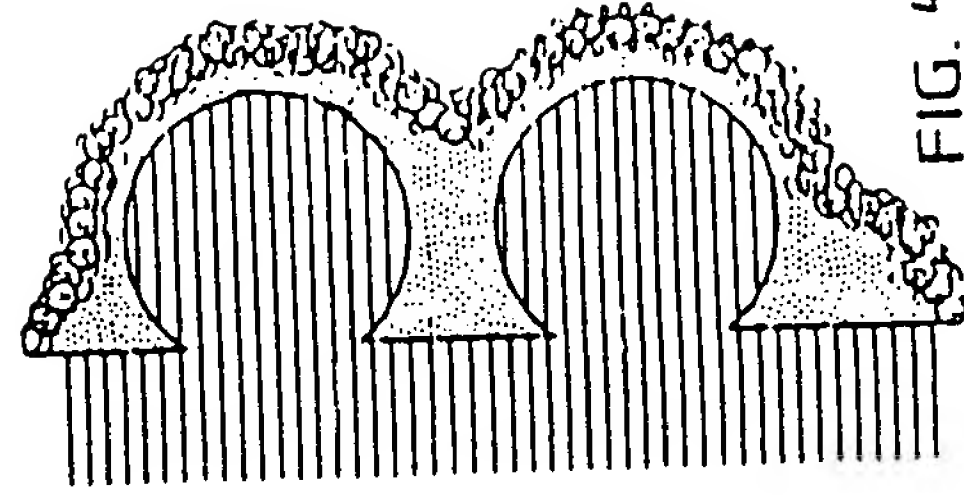


FIG. 4

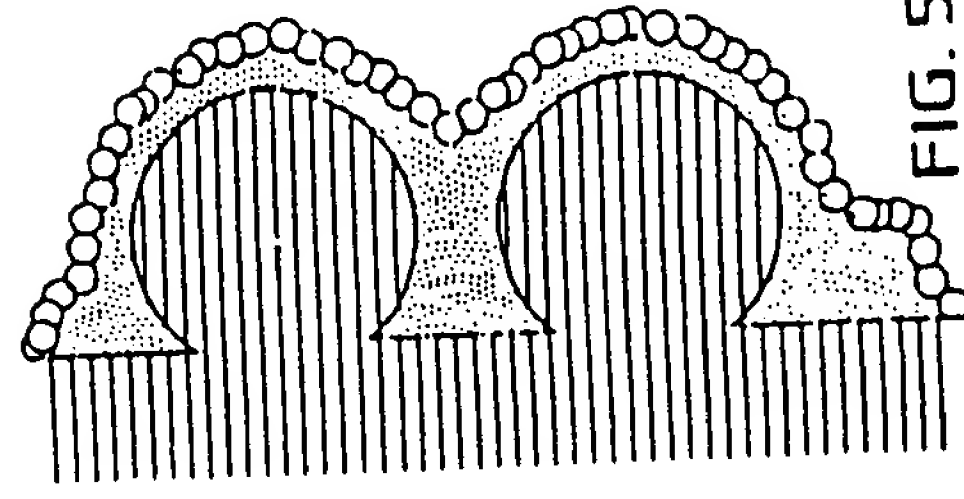


FIG. 5

4

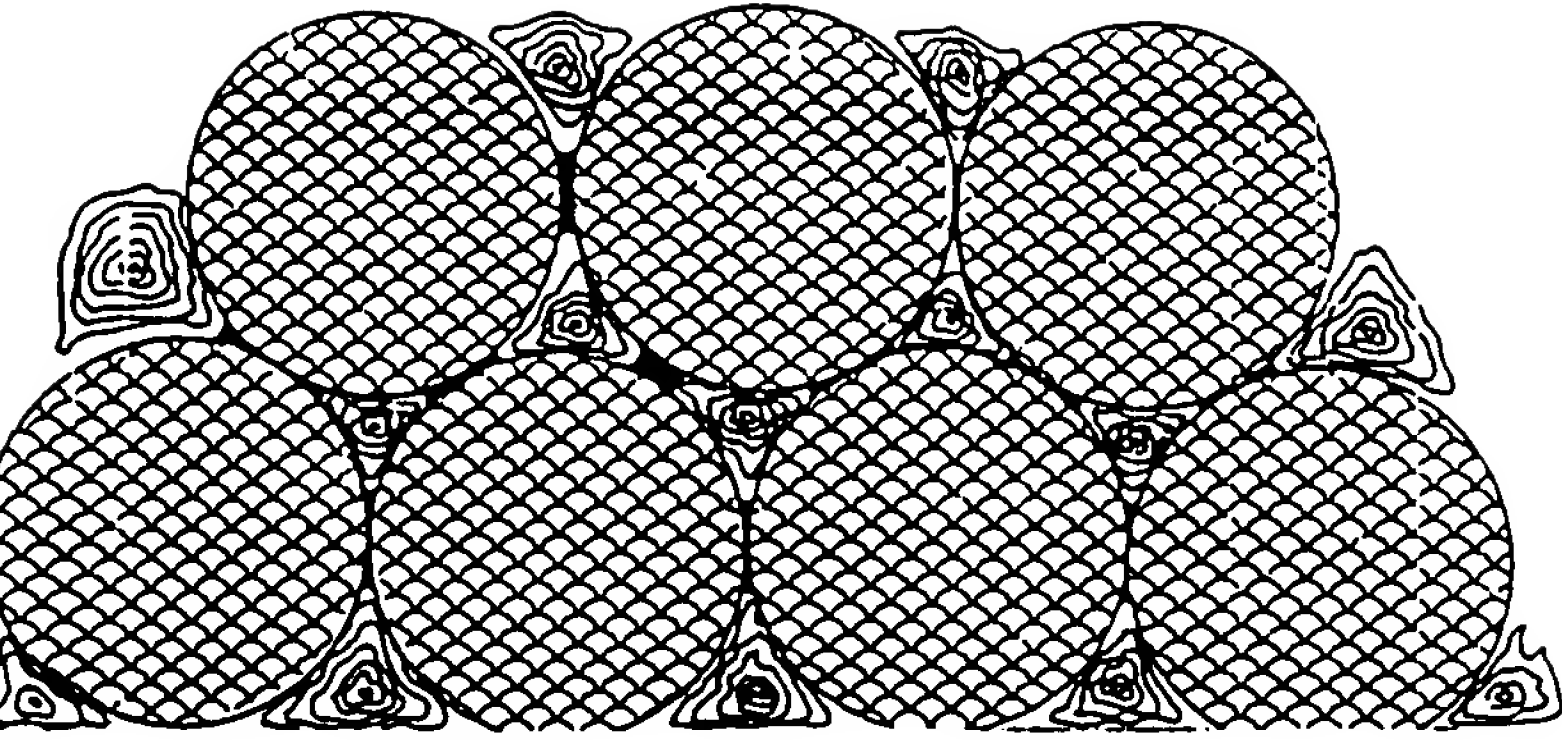


FIG. 2

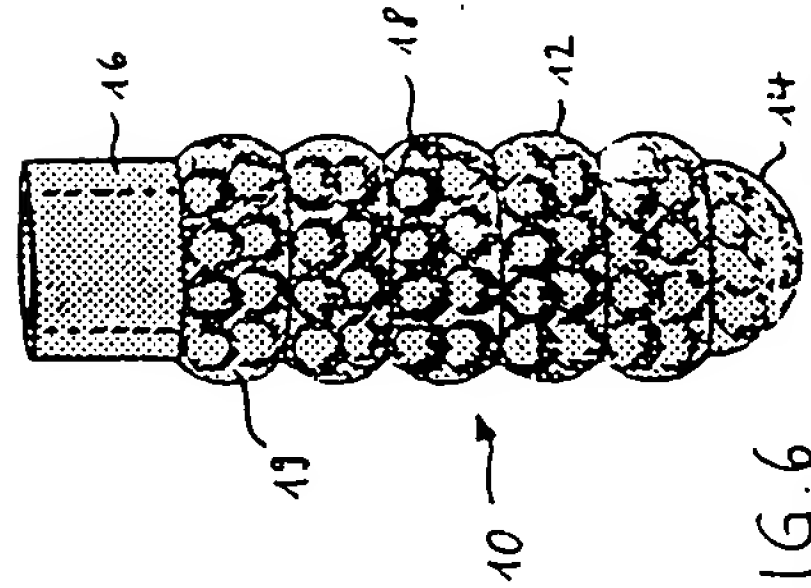


FIG. 6

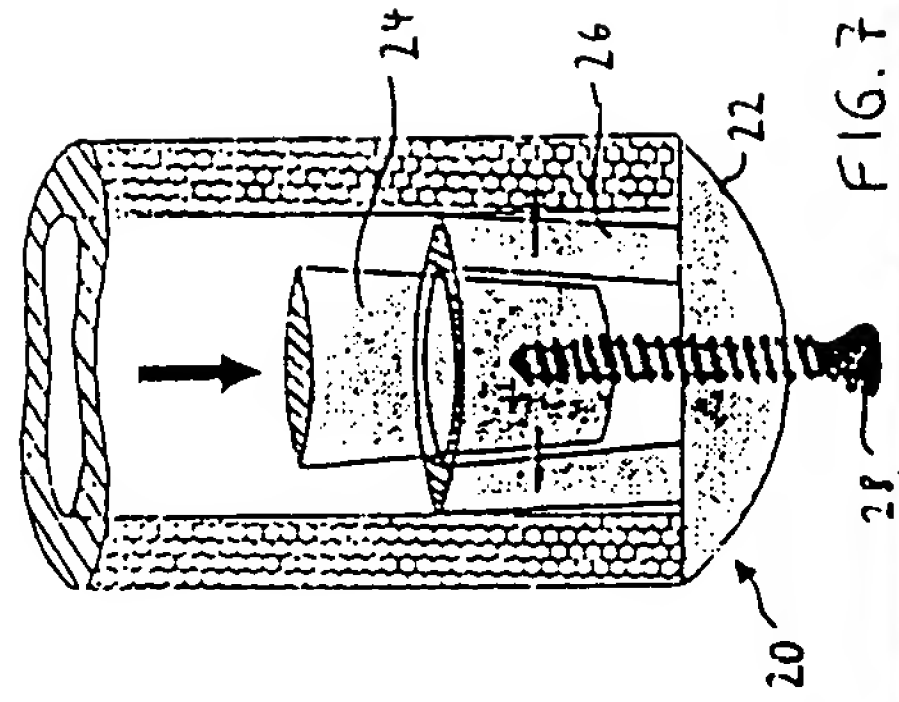


FIG. 7

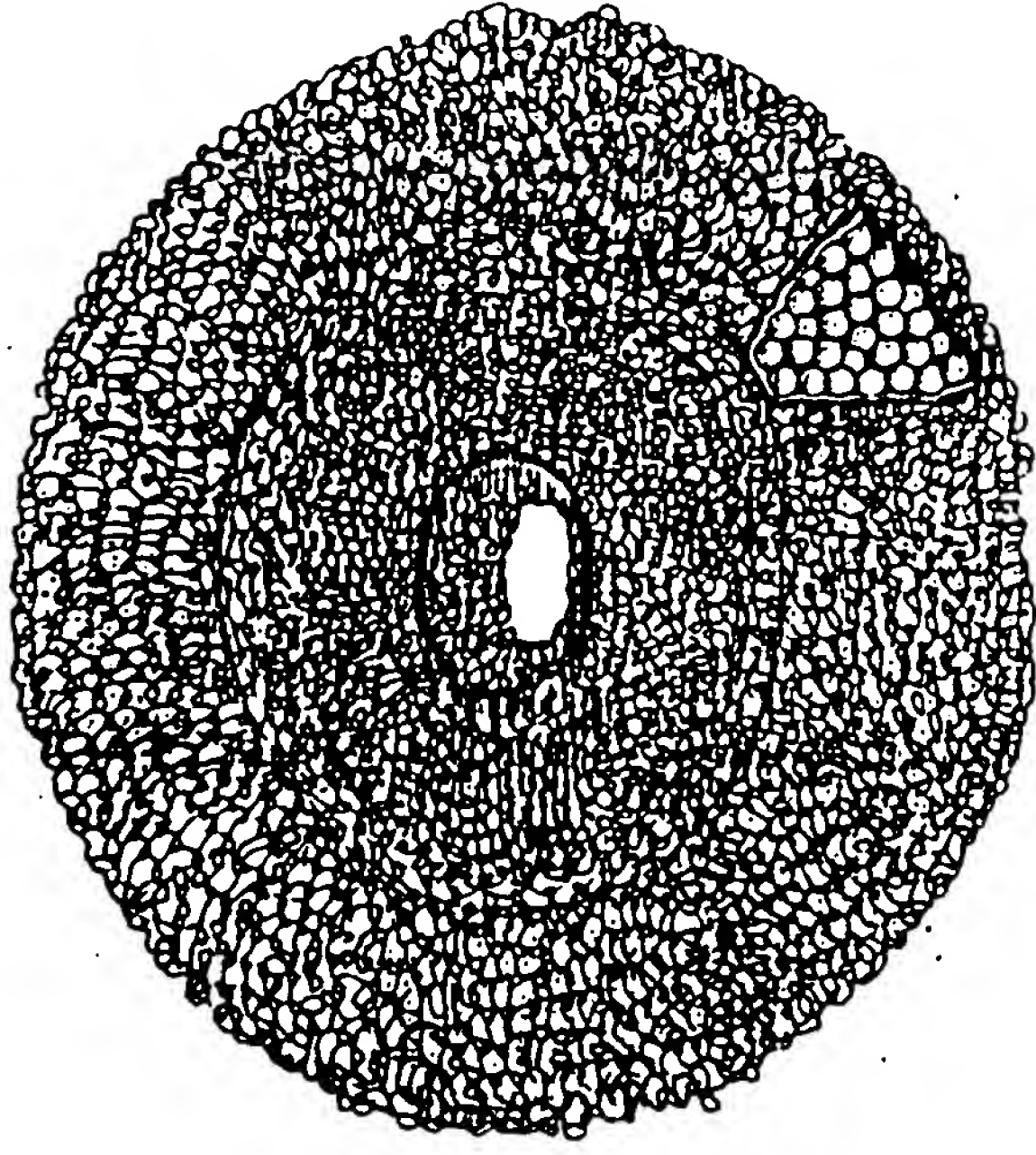


FIG. 8a

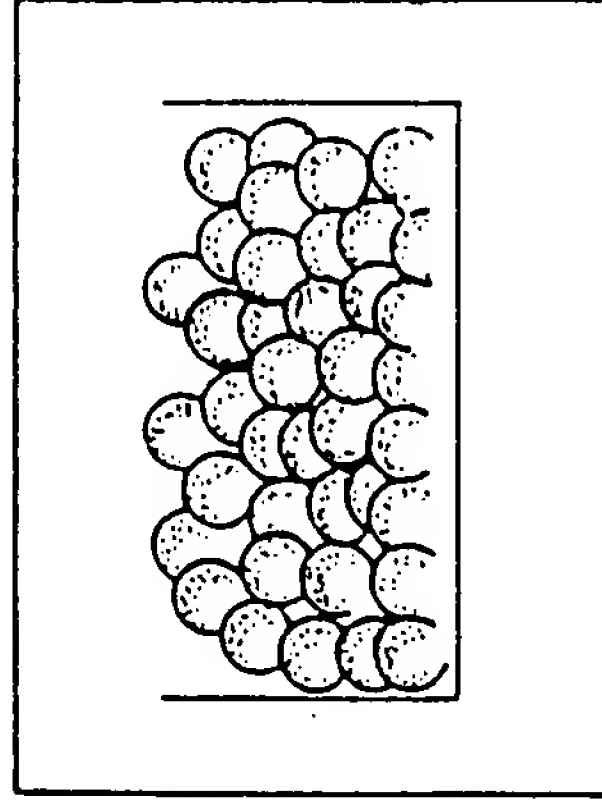


FIG. 8b

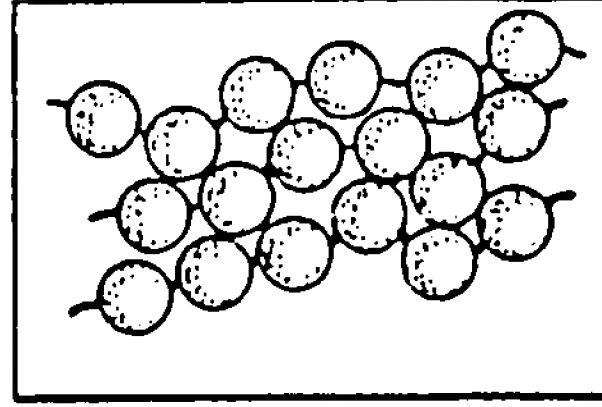


FIG. 8c

1.

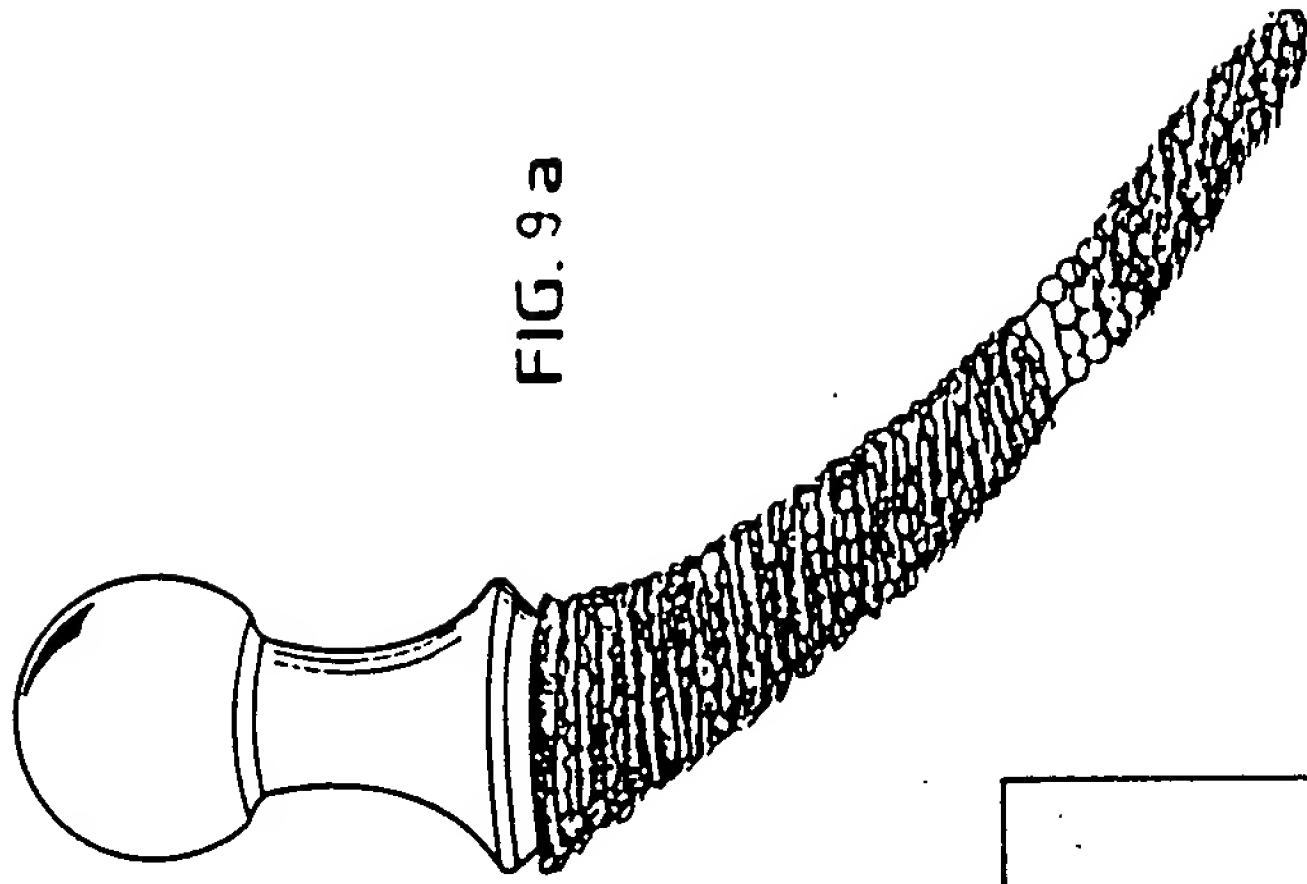


FIG. 9a

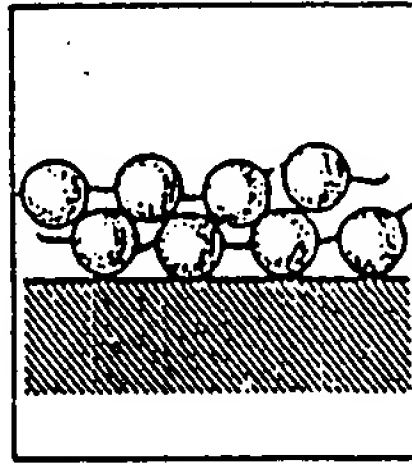


FIG. 9b

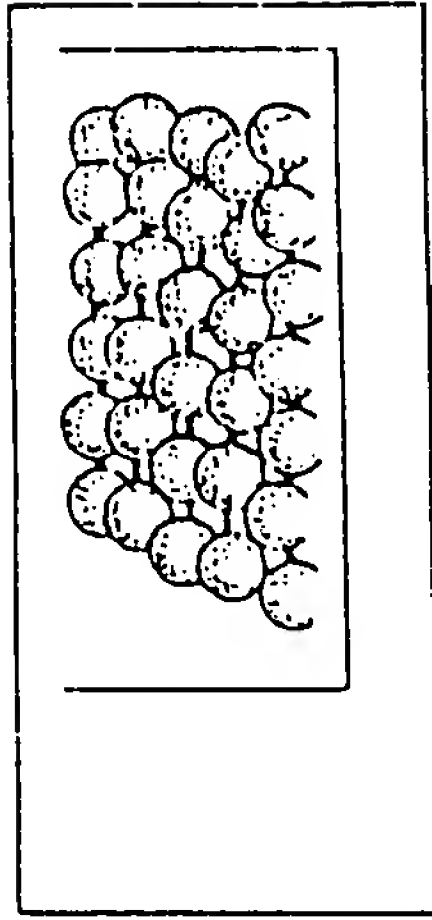


FIG. 9c

5/5

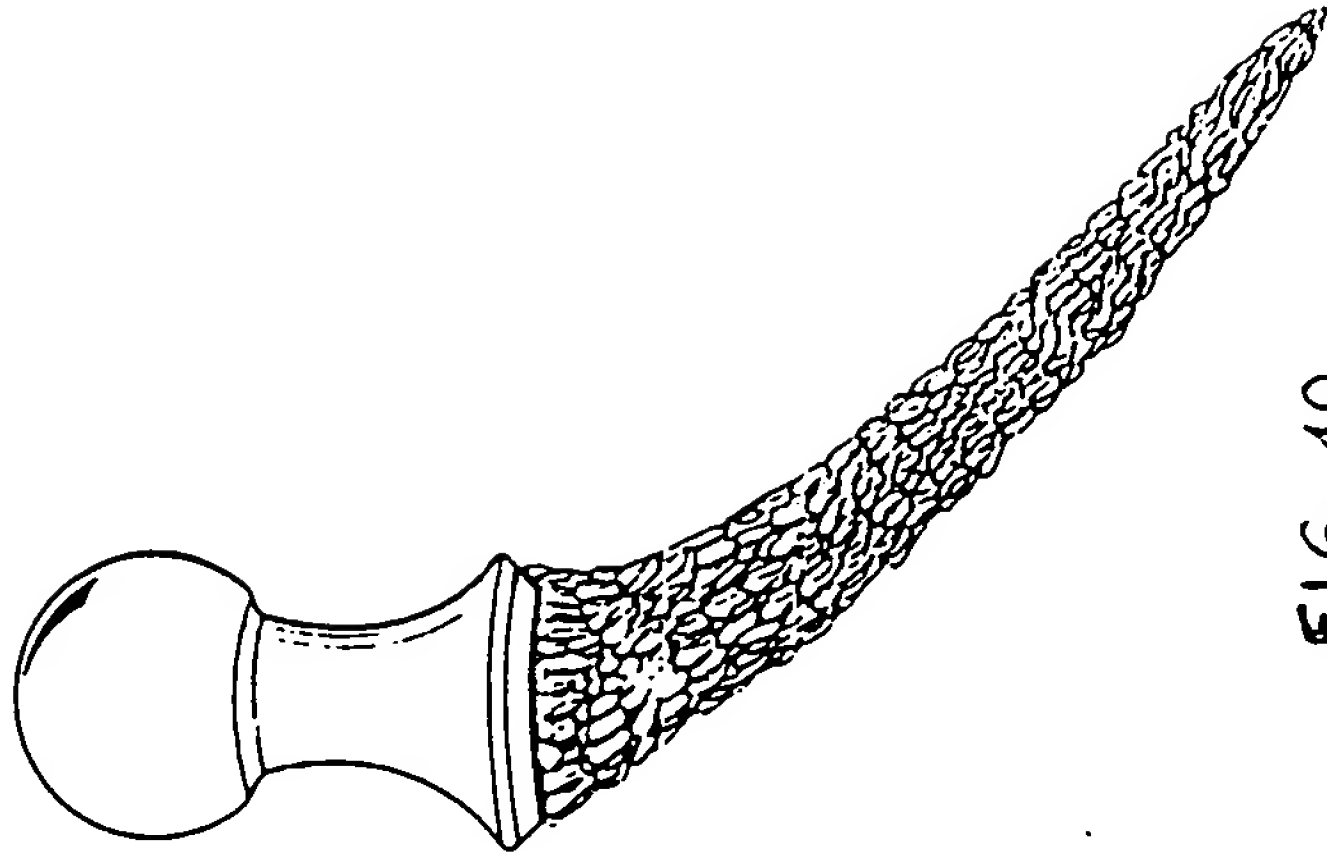


FIG. 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 85/00711

<p>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (In several classification symbols apply, indicate on * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC)</p>		
Int. Cl. ⁴ : A 61 F 2/30; A 61 L 27/00		
<p>II. FIELDS SEARCHED</p>		
Classification System	Minimum Documentation Searched *	
	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁴ : A 61 F; A 61 L		
<p>Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such documents are included in the Fields Searched *</p>		
<p>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *</p>		
Category *	Character of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Claim No. 10
Y	US. A. 3855638 (PILLIAR) 24 December 1974, see column 3, lines 63-67; column 4, lines 24-44; figures, cited in the application	1, 3-8, 14, 17-19, 33-35
Y	DE. B. 2205808 (FREY) 16 August 1973, see column 2, lines 40-58; figures	12, 13
Y	DE. A. 2502884 (HILDEBRANDT et al.) 29 July 1976, see claims 2 and 4	21, 24, 29, 30
Y	EP. A. 0016906 (DRAENERT) 15 October 1980, see claims 1-4	15, 16
Y	EP. A. 0018496 (DRAENERT) 12 November 1980, see abstract	2
Y	DE. A. 2742128 (LERAY et al.) 23 March 1978, see claim 12	20
Y	DE. A. 2620890 (REINER) 17 November 1977, see claim 1; column 2, lines 21-25	1-8, 12-21, 24, 29, 30, 33-35
A	CH. A. 611794 (KALNBERG) 29 June 1979, see page 5, right column, lines 44-48; figures	9, 10, 25, 28, 29
A	EP. A. 0011809 (REINER et al.) 11 June 1980, see claims 1 and 2	25, 26
A	DE. A. 2917037 (GÄNSHEIMER) 17 April 1980, see claims 1 and 4	21, 29
<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance; "E" document published on or after the international filing date; "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified); "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means; "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed.</p>		
<p>IV. CERTIFICATION</p>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of the International Search Report	
25 March 1986 (25.03.86)	16 April 1986 (16.04.86)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

International Application No. PCT/EP 85/00711

IV. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Character of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	CH. A. 643732 (SCHEICHER) 29 June 1984 see claims 1 and 3	1, 3, 14, 29, 30
A	DE. A. 2022498 (CRUZ) 17 December 1970 see page 26, lines 19-21	31
A	WO. A. 83/03967 (HÄRLE) 24 November 1983, see figures	26
A	Chemical Abstracts, Vol. 95, No. 14, 05 October 1981, Columbus, Ohio (US) see page 372, abstract 121173d, & SU. A. 833238 (VARAVA et al.) 30 October 1981	32

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 09/04/86

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 3855638	24/12/74	FR-A- 2095854 DE-A- 2127843 GB-A- 1316809 CH-A- 540044 CA-A- 962806	11/02/72 16/12/71 16/05/73 28/09/73 18/02/75
DE-B- 2205808	16/08/73	NL-A- 7202255 FR-A,B 2169945 CH-A- 547631 BE-A- 794808 US-A- 3848273 GB-A- 1416267 CA-A- 994956 AT-D- 1054172 AT-B- 343792 SE-B- 399177	06/08/73 14/09/73 11/04/74 31/07/73 19/11/74 03/12/75 17/08/76 15/10/77 12/05/79 06/02/78
DE-A- 2502984	29/07/76	None	
EP-A- 0016906	15/10/80	DE-A- 2905878 US-A- 4373217 CA-A- 1162851 AT-B- E9866	28/08/80 15/02/83 28/02/84 15/11/84
EP-A- 0018496	12/11/80	DE-A- 2917446 US-A- 4365357 CA-A- 1165055 US-A- 4457028	06/11/80 28/12/82 10/04/84 03/07/84
DE-A- 2742128	23/03/78	NL-A- 7710315 BE-A- 858815 FR-A,B 2364544 GB-A- 1593298 CH-A- 624572	22/03/78 16/03/78 14/04/78 15/07/81 14/08/81
DE-A- 2620890	17/11/77	NL-A- 7704659 FR-A,B 2350826 AT-B- 352867 GB-A- 1562758 US-A- 4192021	15/11/77 09/12/77 10/10/79 19/03/80 11/03/80

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

CH-A- 611794	29/06/79	CH-A- 632159	30/09/82
EP-A- 0011809	11/06/80	DE-A,C 2850586	29/05/80
DE-A- 2917037	17/04/80	None	
CH-A- 643732	29/06/84	None	
DE-A- 2022498	17/12/70	FR-A- 204100 GB-A- 1271763	12/03/71 26/04/72
WO-A- 8303967	24/11/83	DE-A- 3217109 EP-A,B 0108073	10/11/83 16/05/84

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen PCT/EP 85/00711

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifizierungen angeben und alle z. zugeben)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int. Cl. A 61 F 2/30; A 61 L 27/00

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Klassifikationssystem: **Recherchierte Mindestpriorität**

Int. Cl. A 61 F; A 61 L

Recherchierte nicht zum Mindestpriorität gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ¹⁰		
Art	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ sowie erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Bez. Anspruch Nr. 13
Y	US, A, 3855538 (PILLIAR) 24. Dezember 1974, siehe Spalte 3, Zeilen 63-67; Spalte 4, Zeilen 24-44; Figuren (In der Anmeldung erwähnt)	1,3-8,14, 17-19,33-35
Y	DE, B, 2205808 (FREY) 16. August 1973, siehe Spalte 2, Zeilen 40-58; Figuren	12,13
Y	DE, A, 2502884 (HILDEBRANDT et al.) 29. Juli 1976, siehe Ansprüche 2 und 4	21,24,29,30
Y	EP, A, 0016906 (DRAENERT) 15. Oktober 1980, siehe Patentansprüche 1-4	15,16
Y	EP, A, 0018496 (DRAENERT) 12. November 1980, siehe Zusammenfassung	2
Y	DE, A, 2742128 (LERAY et al.) 23. März 1978, siehe Patentanspruch 12	20

¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die es einen anderen besonderen Grund angeben ist (wie aufgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Auslegung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

¹¹ "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfindungsfähige Tätigkeit betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähige Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHREIBUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche: 25. März 1986

Abgeschlossen am internationalen Recherchenbericht: 16. Apr. 1986

Internationale Recherchenbehörde: Europäisches Patentamt

Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten: H. VAN MCL

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 85/00711 -2

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 1)

Art	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	DE, A, 2620890 (REINER) 17. November 1977, siehe Patentanspruch 1; Spalte 2, Zeilen 21-25	1-8,12-21, 24,29,30, 33-35
A	CH, A, 611794 (KALIBERZ) 29. Juni 1979, siehe Seite 5, rechte Spalte, Zeilen 44-48; Figuren	9,10,25, 28,29
A	EP, A, 0011809 (REINER et al.) 11. Juni 1980, siehe Ansprüche 1 und 2	25,26
A	DE, A, 2917037 (GANSHEIMER) 17. April 1980, siehe Ansprüche 1 und 4	21,29
A	CH, A, 642732 (SCHEICHER) 29. Juni 1984, siehe Ansprüche 1 und 3	1,3,14,29, 30
A	DE, A, 2022498 (CRUZ) 17. Dezember 1970, siehe Seite 26, Zeilen 19-21	31
A	WO, A, 83/03967 (HARLE) 24. November 1983, siehe Figuren	26
A	Chemical Abstracts, Band 95, Nr. 14, 5. Oktober 1981, Columbus, Ohio (US) siehe Seite 372, Zusammenfassung 12:173d, A SU, A, 833238 (VARAVA et al.) 30. Oktober 1981	32

ANBANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 09/04/86

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 3855638	24/12/74	FR-A- 2095854	11/02/72
		DE-A- 2127843	16/12/71
		GB-A- 1316809	16/05/73
		CH-A- 540044	28/09/73
		CA-A- 962806	18/02/75
DE-B- 2205808	16/08/73	NL-A- 7202255	06/08/73
		FR-A, B 2169945	14/09/73
		CH-A- 547631	11/04/74
		BE-A- 794808	31/07/73
		US-A- 3848273	19/11/74
		GB-A- 1416267	03/12/75
		CA-A- 994956	17/08/76
		AT-D- 1054172	15/10/77
		AT-B- 343792	12/06/79
		SE-B- 399177	06/02/78
DE-A- 2502884	29/07/76	Keine	
EP-A- 0016306	15/10/80	DE-A- 2905878	28/08/80
		US-A- 4373217	15/02/83
		CA-A- 1162851	28/02/84
		AT-B- E9866	15/11/84
EP-A- 0018496	12/11/80	DE-A- 2917446	06/11/80
		US-A- 4365357	29/12/82
		CA-A- 1165055	10/04/84
		US-A- 4457028	03/07/84
DE-A- 2742128	23/03/78	NL-A- 7710315	22/03/78
		BE-A- 858815	16/03/78
		FR-A, B 2364644	14/04/78
		GB-A- 1593288	15/07/81
		CH-A- 624572	14/08/81
DE-A- 2620890	17/11/77	NL-A- 7704659	15/11/77
		FR-A, B 2350826	09/12/77
		AT-B- 352867	10/10/79
		GB-A- 1562758	19/03/80
		US-A- 4192021	11/03/80

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

CH-A- 611794	29/06/79	CH-A- 632158	30/09/82
EP-A- 0011809	11/06/80	DE-A, C 2850586	29/05/80
DE-A- 2917037	17/04/80	Keine	
CH-A- 643732	29/06/84	Keine	
DE-A- 2022498	17/12/70	FR-A- 2047600	12/03/71
		GB-A- 1271763	26/04/72
WO-A- 8303957	24/11/83	DE-A- 3217109	10/11/83
		EP-A, B 0108073	16/05/84

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82